UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DEN

ZUCKUNGSABLAUF BEI ÄNDERUNG DES WASSERGEHALTES DES MUSKELS.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGLICH BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT VON

ERNST MAI

AUS

HANAU a. M.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

WÜRZBURG.

1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Facultät der Universität Würzburg.

Referent: **Herr Prof. Dr. v. Frey.**

Durch die Untersuchungen von Overton*) ist bekannt dass die Froschmuskeln sich mit Kochsalzlösungen zwischen 0,35 und 0,85 % ohne Verlust ihrer Erregbarkeit ins osmotische Gleichgewicht setzen können.

Unter diesen Umständen verläuft der Kontraktionsakt bei sehr verschiedenem Wassergehalt der Muskeln und es liegt nahe, zu fragen, ob dadurch der Zuckungsablauf irgend welche Änderung erfährt.

Berücksichtigt man, dass der osmotische Druck der Körperflüssigkeiten auch im Leben Schwankungen innerhalb gewisser Grenzen aufweist, so wird die praktische Tragweite dieser Frage sofort ersichtlich.

Ich bin daher gern der Aufforderung des Herrn Professor von Frey gefolgt, den Zuckungsablauf verschieden wasserreicher Muskeln zu untersuchen.

Die Methodik der Versuche war folgende:

Benutzt wurden nur frisch präparierte Froschmuskeln und zwar ausschliesslich die Mm. sartorii, die durch ihre Dünne besonders zum raschen osmotischen Ausgleich mit den umgebenden Lösungen geeignet sind.

Die Mehrzahl der Versuche wurde an Winterfröschen, ein Teil auch im Sommer ausgeführt, sämtlich an Rana esculenta.

Die Muskeln wurden vertical in einer Glasröhre von ca 2 cm Durchmesser und 12 cm Länge aufgehängt; das

*) E. Overton, Beiträge zur Nerven- und Muskel-Physiologie. Pflüger's Archiv 1902.

untere Ende war mit einem Seidenfaden an einem Aluminiumstab, der durch den die Glasröhre verschliessenden Kork geführt war und zugleich als Elektrode diente, das obere Ende mit einem zweiten Seidenfaden an das Ende eines zweiarmigen Schreibhebels befestigt.

Das obere Ende des Muskels war mit einem sehr dünnen ($^1/_{20}$ mm) Platinfaden mit der Leitung verbunden. Die Reizung erfolgte durch einen Inductionsschlag, indem ein an dem rotierenden Cylinder des Myographions angebrachter Stift den Contakt des induzierenden Stromes öffnete. Durch eine zweite Durchbohrung des Verschliesskorkes der Glasröhre war ein bequemer Abfluss und Wechsel der Salzlösungen ermöglicht.

Der Muskel war nur während der Zuckung durch den Hebel und ein nahe der Drehungsachse angebrachtes Gewicht, im Ganzen mit 2,75 gr belastet. In den Zwischenpausen schwamm der Muskel unbelastet in der Lösung.

Die Reizungen wurden in Zwischenräumen von je ungefähr einer Viertel- bis Halbenstunde wiederholt.

Die Chemikalien, die zur Herstellung der Lösungen verwendet wurden, waren durchweg von Merk: „chemisch rein pro analysi", das gebrauchte Curare von Dr. Grübler.

Bei allen Versuchen wurde so verfahren, dass zuerst eine Zuckungscurve in 0,6 % Natriumchlorid bezw. Ringer'scher Lösung (0,6 % Natriumchlorid, 0,03 % Kaliumchlorid, 0,03 % Calciumchlorid) und dann nach Wechsel der Lösung von Viertel- zu Viertelstunde eine Zuckung aufgeschrieben wurde.

Als Ausgangspunkt diente zuerst die „physiologische" 0,6 %ige Kochsalzlösung; es stellte sich jedoch die Ringer'sche Lösung — i. e. Zusatz von 0,03 % Kaliumchlorid und 0,03 % Calciumchlorid bald als soviel vorteilhafter heraus, dass sie später ausschliesslich als Ausgangslösung gebraucht wurde.

In dieser Lösung blieb der Muskel ungefähr eine Stunde.

Dann wurde der Wassergehalt durch Eintauchung in Kochsalzlösung (mit oder ohne Kalium- und Calciumzusatz) von 0,1 bis 1,3 % geändert.

Bei den extremen Koncentrationen konnte natürlich der osmotische Ausgleich nicht abgewartet werden, vielmehr wurde der Muskel meistens vor Erlöschen seiner Erregbarkeit in die Ausgangslösung zurückgebracht.

Bei den weniger von den normalen abweichenden Koncentrationen wurde auf Grund der Versuche von Overton angenommen, dass nach ca. anderthalb- bis zweistündigem Verweilen der Muskel in den bezüglichen Lösungen der osmotische Ausgleich zwischen diesen und den Muskeln in der Hauptsache vollendet ist.

Die Versuche erstreckten sich daher in ihrer Mehrzahl, wenn der Muskel nicht vorher abstarb, über je ungefähr 2 bis 3 Stunden, viele aber auch über mehr als 12 Stunden.

Untersucht wurde: Die Form der Zuckungskurve bei Erhöhung und Erniedrigung der Kochsalzkoncentration, ferner der Einfluss von Zusatz von Kalium und Calciumchlorid zu diesen Lösungen.

Durch Nachprüfung der Versuche an curarisierten Muskeln wurde entschieden, welcher Anteil der entstehenden Formänderung der Zuckungskurven auf die Einwirkung der Nerven zurückzuführen sei.

I. Erhöhung der Kochsalzkoncentration.

Kochsalzlösungen von 0,9 % führen meistens in ca. 2 Stunden zum allmälichen Verlust der Erregbarkeit, die jedoch in die Mehrzahl der Fälle in 0,6 %igen Lösungen sich wieder restituiert. Nur in seltenen Fällen bleiben die Muskeln auch nach längerer Einwirkung von 0,9 % Natriumchlorid noch reizbar. Nach 5 Stunden konnte jedoch nie mehr eine Zuckung erhalten werden.

Die Ergebnisse der Overton'schen Arbeit wurden also in diesen Punkten vollkommen bestätigt.

Kurz nach Einführung in die hypertonische Lösung tritt mitunter eine Vergrösserung der Zuckungshöhe ein. Die Erhöhung beträgt in manchen Versuchen mehrere mm, so wuchs z. B. in Versuch 21 die Höhe der Kurve von 15 mm in Ringer auf 20 mm in 1,0 % Kochsalz, in Versuch 19 von 15,5 mm in Ringer auf 18 mm in 0,9 % Chlornatrium. Doch macht diese anfängliche Erhöhung der oben beschriebenen Abnahme der Erregbarkeit und damit auch der Kurvenhöhe Platz.

Schon in diesen Concentrationen entwickelt sich eine auffällige und charakteristische Aenderung der Kurve, die dadurch gekennzeichnet ist, dass alle Umformungen des Muskels langsamer als in der Norm verlaufen. Namentlich der abfallende Teil der Kurve wird mehr und mehr ausgezogen, sodass selbst nach einer Sekunde der Muskel noch nicht zu seiner Ausgangslänge zurückgekehrt ist.

Da in diesem Stadium der Wasserentziehung sich auch die Verminderung der Erregbarkeit durch eine Abnahme der Kurvenhöhe bemerklich macht, so entstehen Kurven, welche an die des ermüdeten Muskels errinnern, bei der besonders stark verzögerten Wiederausdehnung aber auch mit den Kurven des veratrinisierten Muskels verglichen werden können.

Figur 1 zeigt einen Versuch, der die geschilderte Aenderung deutlich veranschaulicht.

Was die Schnelligkeit der Ausbildung der genannten Zustände betrifft, so ist zu bemerken, dass schon nach wenigen Minuten die Einwirkung in der angegebenen Richtung deutlich hervortritt. Doch nimmt die Aenderung der Kurvenform mit der Dauer des Verweilens des Muskels in der Lösung fortwährend zu in der Weise, dass die Wiederausdehnung immer langsamer und langsamer wird. Hierdurch ist die Beziehung der Kurvenform zum Wassergehalt der Muskels sicher gestellt ebenso wie durch die Tatsache der

Restitution der normalen Kurve bei Wiederherstellung des normalen Wassergehaltes.

Wird nämlich nach längerem Verweilen der Muskel in die Ausgangslösung zurückgebracht, so findet die Aenderung der Kurvenform in umgekehrter Richtung statt, d. h. der Ablauf des Zuckungsvorgangs und besonders der Wiederausdehnung wird immer rascher, bis die Zuckungskurve ihre normale Form — steiler Anstieg, scharfgekrümmter Gipfel, steiler Abfall — wieder annimmt. Dies gilt natürlich nur für die Fälle, wo in dem oben angegebenen Sinne überhaupt eine Erholung des Muskels in der physiologischen Lösung statt hat.

Der Grad der Ausbildung der beschriebenen Zuckungsänderung ist in 0,9 $^0/_0$igen Lösungen noch eine verschiedene.

In einigen wenigen Versuchen (Vers. 15, 18, 19,) ist die Aenderung nur in den ersten Stadien angedeutet, indem die Kurve einen langgestreckten Verlauf annahm und auch mitunter ein kleinerer Kürzungsrückstand sich erst allmälich wieder ausdehnte. In der übergrossen Mehrzahl der Versuche war die beschriebene Änderung vollständig ausgebildet, in höher koncentrierten Lösungen stets.

In der nachfolgenden Tabelle ist eine zahlenmässige Übersicht über die Kurven, soweit dieselben messbar sind, aus einem Versuche (No. 22, Abbildung Figur 2) gegeben. Als Ordinaten sind in der Kurve Kreislinien mit einem Radius von 8 cm. einzutragen.

Die Zahlen geben Millimeter an; die Zeitangaben verstehen sich leicht dadurch, dass die Trommel mit einem Radius von 8 cm., also einem Umfange von ca. 50 cm. sich in 5 Sekunden einmal um ihre Axe drehte: 1 Millimeter ist daher gleich $^1/_{100}$ Sekunde zu setzen. Die erste Reihe bezeichnet die Lösungen und die Zeitdauer, während welcher der Muskel in diesen Lösungen weilt: die zweite Columne gibt die Dauer der Verkürzungsperiode des Muskels vom Fusspunkt bis zum Gipfelpunkt der Kurve an; die dritte Reihe enthält die Höhen der einzelnen Zuckungen.

	Zeit der Einwirkung der Lösungen	Dauer der Verkürzungsperiode	Höhe der Zuckungskurve
Ringer			mehr als 2,0
1% Nacl. 0,03 Kcl. 0,03 $CaCl_2$	5 Min.	5,0	15
	10 Min.	5,5	13,5
	30 Min.	5,5	13
	45 Min.	5,5	12
	60 Min.	6,0	11,5
	75 Min.	6,2	11,5
	90 Min	6,0	12
	100 Min.	6,3	12
	150 Min.	7,0	12
	16 Stunden	6,5	7,5
	18 Stunden	5,5	6
Ringer	15 Min.	5,0	14,5
	½ Stunde	6,0	15
	4½ Stunden	3,8	13

Tetanische Construktionen durch einen Induktionschlag wurden nur in einem Versuche beobachtet, in dem auch die geschilderte charakteristische Zuckungsform nicht gut ausgebildet, sondern in den ersten Stadien stehen geblieben war. (No. 17.)

In dem Protokolle zu diesem Versuche ist jedoch bemerkt, dass eine mechanische Schädigung des Muskels durch eine zufällige Komplikation wahrscheinlich ist. Auch sind die Spontanzuckungen als besonders heftig und häufig bezeichnet, auf deren Bedeutung weiter unten noch näher eingegangen werden wird.

In höheren Koncentrationen — 1,0 bis 1,3 %ige Koch-

salzlösungen wurden untersucht — verschwindet die Erregbarkeit rascher, die Erholung in 0,6 % bez. Ringer wird je nach der Dauer der Einwirkung unmöglich bez. unvollständiger. Die Form der Zuckungskurve bleibt dieselbe, wie sie für 0,9 %ige Lösungen geschildert wurde. Dieselbe tritt rascher auf, oft ist sie schon nach 10 Minuten bis ½ Stunde in ihrer vollen Entwicklung beobachtet worden.

Die Curarisierung der Frösche änderte an der zeitlichen Entwicklung und der Art der Kurvenänderung nichts, ebensowenig die Zugabe von 0,03 % Kaliumchlorid zu den hypertonischen Lösungen. Der Zusatz von diesen Salzen machte jedoch den Muskel widerstandsfähiger gegen den schädlichen Einfluss der hypertonischen Kochsalzlösungen. Es wurde bei 1,0 % Kochsalz, 0,03 % Kalium- und Calciumchlorid noch eine gute Erregbarkeit nach mehr als 18 Stunden (Vers. 22 Abbildg. Fig. 2), bei 1,1 % Kochsalz und 0,03 % Kalium- und Calciumchlorid nach mehr als 5 Stunden (Vers. 24) beidemale mit typischer Ausbildung der Kurvenänderung gefunden. Ohne diesen Zusatz starben in 1,0 %, noch eher in 1,1 %igen Lösungen, die Muskeln nach wenig mehr als 1 Stunde ab. Ebenso wird durch den Kalium- und Calciumchloridzusatz in den angegebenen Mengen die Möglichkeit der Erholung ausserordentlich begünstigt.

Was die von vielen Autoren, auch von Overton beschriebenen „Spontanzuckungen" der Muskeln in hypertonischen Lösungen betrifft, so wurden dieselben regelmässig, auch schon in 0,7 % Kochsalz beobachtet. Zum Teil waren diese spontanen Erregungen ausserordentlich heftig und machten den Eindruck einer maximalen Zuckung; meist folgten sie in regelmässigen Zwischenpausen auf einander, indem sie nach ungefähr gleichen Zeitintervallen von ½ bis 1 Minute sich wiederholten, wenigstens im Anfange der Einwirkung der hypertonischen Lösungen.

Zugabe von Kalium- und Calciumchlorid unterdrückt die Spontanzuckungen der Muskeln fast vollständig, die-

selben wurden nur vereinzelt und leicht und nur in Lösungen von 0,9 % an und mehr beobachtet.

Curarisierte Muskeln zeigten nie Spontanzuckungen. Dass Wasserentziehung die Erregbarkeit der Muskeln erhöht, ist von Biedermann nachgewiesen und stimmt auch mit den Ergebnissen der beschriebenen Versuche überein, wo, wenigstens im Anfang der Einwirkung der hypertonischen Lösungen, eine deutliche Erhöhung der Zuckungskurve mehrmals bemerkt wurde. Es nahm jedoch im weiteren Verlaufe der Versuche die Erregbarkeit der Muskeln rasch ab, während die Spontanzuckungen blieben.

Daher erscheint auch namentlich mit Hinsicht auf das Ausbleiben der Spontanzuckungen bei curarisierten Muskeln wahrscheinlicher, dass diese spontanen Erregungen durch Reizungen der Nerven hervorgerufen werden. Nerven werden bekanntlich durch jede Art von Wasserentziehung auch durch concentrierte Salzlösungen in Erregung versetzt. Von diesem Gesichtspunkte aus wurde schon oben bei der Erwähnung der Tetani während eines Versuches auf eine mögliche Reizung der Nerven hingewiesen.

Wieso der Zusatz von 0,03 % Kalium und Calciumchlorid die Erregungen verhindert, muss dahingestellt bleiben.

II. Erniedrigung der Kochsalzconcentration.

Erniedrigung der Concentration wird, wie schon aus den Overton'schen Ergebnissen ersichtlich, bei 0,5 und 0,4 %igen Lösungen sehr gut vertragen.

Die Muskeln bleiben ebensolang am Leben wie in der isotonischen Lösung.

Dagegen werden 0,3 %ige Lösungen nicht dauernd ertragen, die Muskeln sterben eher ab, als in 0,6 % Natriumchlorid und ihre Erregbarkeit nimmt ziemlich bald ab. In Lösungen von 0,2 % und niedriger stirbt der Muskel lange vor dem Ausgleich ab; nach einem längeren Verweilen

als 1 Stunde ist in der Regel auch eine Erholung in 0,6 % nicht mehr möglich. Zusatz von Kalium- und Calciumchlorid zu je 0,03 % macht auch in den hypotonischen Lösungen den Muskel widerstandsfähiger; in 0,03 % Natriumchlorid mit diesem Zusatze behält der Muskel lange Zeit seine volle Erregbarkeit, in 0,2 % konnten länger als 3 Stunden kräftige Contraktionen erhalten werden.

Im Beginn der Versuche mit hypotonischen Lösungen wurde sehr regelmässig (regelmässiger als in den hypertonischen Lösungen) eine Erhöhung der Zuckungen beobachtet, die zum Teil sehr beträchtlich war. Auch war diese Erhöhung von längerer Dauer als in den hypertonischen Lösungen, wo sie nur auf die ersten 5—10 Minuten beschränkt war, um dann einer bedeutenden Abnahme der Zuckungshöhe Platz zu machen. In den hypotonischen Lösungen, namentlich bei Kalium und Calciumchloridzusatz bleibt die Erhöhung der Curve lange bestehen.

Z. B. stieg in einem Versuche die Zuckungshöhe von 1,65 cm in Ringer auf 1,9 cm in 0,3 % Kochsalz und blieb über 1 Stunde ungefähr auf dieser Höhe (Vers. 35 Fig. 4.) In einem anderen Versuche stieg sogar die Zuckungshöhe von 1,8 cm auf 2,4 cm, doch kann hier ein Tetanus nicht ausgeschlossen werden. (s. unten).

Diese Thatsache deutet allein schon auf eine gesteigerte Erregbarkeit der Muskeln in hypotonischen Lösungen hin. Dazu kommt noch, dass sehr häufig, fast regelmässig tetanische Kurven durch Inductionsschläge hervorgerufen wurden, in manchen Versuchen nur Tetani (vgl. die Abbildg. Fig. 3, 4). Die tetanischen Contractionen sind nicht immer von der gleichen Deutlichkeit, jedoch stets an der bis zum Dreifachen gesteigerten Zuckungshöhe und der oscillatorischen Natur der Curven zu erkennen.

Manchmal setzt auch die tetanische Contraktion erst ein, nachdem die Erschlaffung der Einzelzuckungen ungefähr bis zur Hälfte normal abgelaufen ist.

Ein Einfluss der hypotonischen Lösungen, also der

Wasseraufnahme auf den Contraktionsvorgang konnte nicht mit derselben Sicherheit wie bei der Wasserentziehung festgestellt werden.

Es liegt das vor allem aber an der Neigung des Muskels zu tetanischer Verkürzung. Vielfach kann man den Kurven ohne weiteres ansehen, dass sie aus 2 oder mehreren Zuckungen summiert sind; in anderen Fällen wird ein solches Verhalten wahrscheinlich durch die unregelmässige Aenderung der Hubhöhe und der Zuckungsdauer.

Unter den Curven, bei denen eine tetanische Erregung mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen erscheint, ist die Wirkung der hypotonischen Lösung auf den Zuckungsablauf auch keine übereinstimmende.

In einigen Fällen scheinen die Zuckungen verzögert, und zwar annähernd gleichmässig in Auf- und Abstieg. In anderen Fällen, und diese dürften die Mehrzahl bilden, gewinnt es den Anschein, dass die Zuckung rascher abläuft, so dass also (bei gleicher Zuckungshöhe) Aufstieg und Abstieg steiler werden.

Zusatz von Kalium- und Calciumchlorid machen auch in hypotonischen Lösungen den Muskel widerstandsfähiger gegen die Schädlichkeit der Wasseraufnahme, jedoch nicht in demselben Verhältnis, wie bei den hypotonischen Lösungen. Die Erregbarkeit und die Lebensdauer der Muskel bleibt durch diesen Zusatz etwas länger erhalten. Dagegen hat weder Kalium- und Calciumzusatz noch auch die Curarisierung einen Einfluss auf die beschriebenen Steigerungen der Hubhöhen im Beginn der Wirkung der hypotonischen Lösungen und auf die Neigung zu tetanischen Contractionsformen. Dieselben sind also als eine direkte Folge der Wasseraufnahme der Muskelsubstanz zu betrachten.

Als wesentliches Ergebnis der dargelegten Versuche ist also zusammenfassend hervorzuheben, dass Wasserentziehung durch hypotonische Lösungen, den Zuckungsvorgang insbesondere die Erschlaffung des kontrahierten Muskels erheblich verlangsamt, während Wasseraufnahme aus hyper-

tonischen Lösungen, wenn überhaupt so eher eine beschleunigende Wirkung auf den gesammten Zuckungsablauf ausübt.

Als beiläufigen Befund möchte ich zu der auch von Overton bestätigten Angabe Kunkels,*) dass die Volumzunahme bezw. Abnahme nur den Querschnitt des Muskels und nicht die Länge desselben beträfe, ergänzend beifügen, dass bei fast sämtlichen Versuchen sowohl in hypertonischen wie in hypotonischen Lösungen aus der Querschnittsänderung eine Verkürzung der Länge des Muskels beobachtet wurde. Es ergab sich dieses aus der Stellung des Hebels, dessen mit dem Muskel verbundenes Ende sich allmälich dem Muskel näherte. Die Kunkel'sche Beobachtung ist also dahin zu ergänzen, dass der Querschnitt des ganzen Muskels und seiner einzelnen Fasern bei Wasseraufnahme vergrössert und bei Wasserabgabe verkleinert wird, dass aber in beiden Fällen eine geringe Verkleinerung der Länge des Muskels eintritt.

Zum Schlusse sei Herrn Professor von Frey für die Anregung zu diesem Versuche sowohl wie für seine liebenswürdige Unterstützung der verbindlichste Dank ausgedrückt; auch Herrn Overton bin ich für manchen wertvollen Rat zu Danke verpflichtet.

---

*) I. Kunkel: Über eine Grundwirkung von Giften auf die quergestreifte Muskelsubstanz. Pflüger's Archiv Bd. 36. 1885.

Lebenslauf.

Ich, Ernst Mai, bayrischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 26. Oktober 1878 zu Hanau als Sohn des Kaufmanns David Mai in Würzburg. Nach Besuch der Volksschule und des neuen Gymnasiums in Würzburg erwarb ich mir daselbst das Reifezeugnis und bezog im Oktober 1896 die Universität Würzburg, woselbst ich mit Ausnahme zweier Semester — Sommermester 1899 und Wintersemester 1899/1900, die ich in Berlin verbrachte — meine ganze Studienzeit verblieb. Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich daselbst und wurde am 28. Juni 1901 als Arzt approbiert. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. v. Frey verfasst.